

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/082874 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 487/04, 209/18, 487/04, 241/00, 209/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001027

(22) Date de dépôt international : 2 avril 2003 (02.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04158 3 avril 2002 (03.04.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FROIS-
SANT, Jacques [FR/FR]; Cedex 981, Brevainville,
F-41160 Morée (FR). MARABOUT, Benoît [FR/FR];
45bis, rue de Versailles, F-91300 Massy (FR). MAR-
GUET, Frank [FR/FR]; 17, rue Paul Doumer, F-91370
Verrières Le Buisson (FR). PUECH, Frédéric [FR/FR];
3, allée d'Auvergne, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

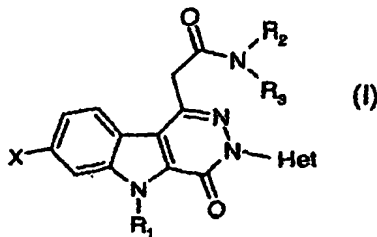
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: 3-HETEROARYL-3,5-DIHYDRO-4-OXO-4H-PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE DERIVATIVES,
PREPARATION AND USE THEREOF IN MEDICAMENTS

(54) Titre : DERIVES DE 3-HETEROARYL-3,5-DIHYDRO-4-OXO-4H-PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), where X = H, or halogen, R₁ = H, or (C₁-C₄)alkyl, R₂ and R₃ independently = H or a (C₁-C₄) alkyl group, or R₂ and R₃ form, together with the nitrogen atom carrying them, a pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino or 4-(C₁-C₄)alkylpiperazinyl group and Het = a heteroaromatic group, being a pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or pyridazinyl group, the heteroaromatic group optionally having one or several halogen atoms and/or one or several (C₁-C₄) alkyl, (C₁-C₄)alkoxy groups as substituents, in the base state, as addition salts with acids, solvates or hydrates, pharmaceutical compositions comprising the above, methods for production thereof and synthetic intermediates thereof.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ; R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou 4-(C₁-C₄)alkylpipérazinyle ; et Het représente un groupe hétéroaromatique de type pyridinyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, le groupe hétéroaromatique pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogènes et/ou un ou plusieurs groupes (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoyle ; à l'état de bases, de sels d'addition à des acides, de solvats ou d'hydrates ; les compositions pharmaceutiques les contenant, des procédés pour leur préparation et des intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention sont des ligands affins pour les récepteurs de type périphérique aux benzo-diazépines.

WO 2003/082874 A3

Rec'd PCT/TO 30 SEP 2004
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Classification No. **07509695**
PCT/FR 03/01027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 C07D209/18 //(C07D487/04,241:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 06406 A (SYNTHELABO) 11 February 1999 (1999-02-11) page 35, line 19 -page 36, line 3; claim 1 ---	1, 15
A	WO 00 44384 A (SANOFI-SYNTHELABO) 3 August 2000 (2000-08-03) cited in the application page 13, line 27 -page 14, line 4; claim 1 ---	1, 15
A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 April 1998 (1998-04-16) page 41A, line 12 - line 30; claim 1 -----	1, 15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2003

Date of mailing of the international search report

24/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Application No
 PCT/FR 03/01027

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9906406	A	11-02-1999	FR 2766823 A1	05-02-1999
			AT 226584 T	15-11-2002
			AU 736600 B2	02-08-2001
			AU 8983298 A	22-02-1999
			BG 104096 A	31-08-2000
			BR 9811582 A	26-09-2000
			CN 1265108 T	30-08-2000
			CZ 20000320 A3	17-05-2000
			DE 69808921 D1	28-11-2002
			DE 69808921 T2	03-07-2003
			DK 1000063 T3	24-02-2003
			EE 200000056 A	16-10-2000
			EP 1000063 A1	17-05-2000
			ES 2186212 T3	01-05-2003
			WO 9906406 A1	11-02-1999
			HU 0002650 A2	29-01-2001
			JP 2001512122 T	21-08-2001
			NO 20000462 A	29-03-2000
			NZ 502361 A	29-06-2001
			PL 338445 A1	06-11-2000
			PT 1000063 T	31-03-2003
			RU 2197490 C2	27-01-2003
			SI 1000063 T1	30-04-2003
			SK 1292000 A3	14-08-2000
			TR 200000278 T2	21-08-2000
			TW 506971 B	21-10-2002
			US 6262045 B1	17-07-2001
			ZA 9806786 A	02-02-1999
WO 0044384	A	03-08-2000	FR 2788696 A1	28-07-2000
			AU 3057900 A	18-08-2000
			BG 105728 A	28-02-2002
			BR 0007718 A	13-11-2001
			CA 2360754 A1	03-08-2000
			CN 1344161 T	10-04-2002
			CZ 20012681 A3	17-10-2001
			EE 200100388 A	16-12-2002
			EP 1148881 A1	31-10-2001
			WO 0044384 A1	03-08-2000
			HU 0201280 A2	28-08-2002
			JP 2002535370 T	22-10-2002
			NO 20013645 A	26-09-2001
			NZ 512981 A	25-10-2002
			PL 349364 A1	15-07-2002
			SK 10502001 A3	07-01-2002
			TR 200102134 T2	21-03-2003
			US 6395729 B1	28-05-2002
WO 9815552	A	16-04-1998	FR 2754262 A1	10-04-1998
			AT 218567 T	15-06-2002
			AU 721102 B2	22-06-2000
			AU 4559497 A	05-05-1998
			BG 63751 B1	29-11-2002
			BG 103301 A	31-05-2000
			BR 9711879 A	24-08-1999
			CN 1233248 A ,B	27-10-1999
			CZ 9901193 A3	14-07-1999
			DE 69713124 D1	11-07-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No
PCT/FR 03/01027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9815552 A		DE 69713124 T2	30-01-2003
		DK 934319 T3	30-09-2002
		EE 9900155 A	15-12-1999
		EP 0934319 A1	11-08-1999
		ES 2178008 T3	16-12-2002
		WO 9815552 A1	16-04-1998
		HU 9904623 A2	28-06-2000
		JP 2001508403 T	26-06-2001
		KR 2000048992 A	25-07-2000
		NO 991624 A	07-06-1999
		NZ 334708 A	27-10-2000
		PL 332643 A1	27-09-1999
		PT 934319 T	31-10-2002
		RU 2180904 C2	27-03-2002
		SI 934319 T1	31-12-2002
		SK 45199 A3	14-02-2000
		TR 9900712 T2	21-06-1999
		TW 461889 B	01-11-2001
		US 6075021 A	13-06-2000
		ZA 9708970 A	20-04-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den nationale No
PCT/FR 03/01027

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D487/04 C07D209/18 //(C07D487/04,241:00,209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 06406 A (SYNTHELABO) 11 février 1999 (1999-02-11) page 35, ligne 19 -page 36, ligne 3; revendication 1	1,15
A	WO 00 44384 A (SANOFI-SYNTHELABO) 3 août 2000 (2000-08-03) cité dans la demande page 13, ligne 27 -page 14, ligne 4; revendication 1	1,15
A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 avril 1998 (1998-04-16) page 41A, ligne 12 - ligne 30; revendication 1	1,15

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/09/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Di
nationale No
PCT/FR 03/01027

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9906406	A	11-02-1999	FR 2766823 A1	05-02-1999
			AT 226584 T	15-11-2002
			AU 736600 B2	02-08-2001
			AU 8983298 A	22-02-1999
			BG 104096 A	31-08-2000
			BR 9811582 A	26-09-2000
			CN 1265108 T	30-08-2000
			CZ 20000320 A3	17-05-2000
			DE 69808921 D1	28-11-2002
			DE 69808921 T2	03-07-2003
			DK 1000063 T3	24-02-2003
			EE 200000056 A	16-10-2000
			EP 1000063 A1	17-05-2000
			ES 2186212 T3	01-05-2003
			WO 9906406 A1	11-02-1999
			HU 0002650 A2	29-01-2001
			JP 2001512122 T	21-08-2001
			NO 20000462 A	29-03-2000
			NZ 502361 A	29-06-2001
			PL 338445 A1	06-11-2000
			PT 1000063 T	31-03-2003
			RU 2197490 C2	27-01-2003
			SI 1000063 T1	30-04-2003
			SK 1292000 A3	14-08-2000
			TR 200000278 T2	21-08-2000
			TW 506971 B	21-10-2002
			US 6262045 B1	17-07-2001
			ZA 9806786 A	02-02-1999
WO 0044384	A	03-08-2000	FR 2788696 A1	28-07-2000
			AU 3057900 A	18-08-2000
			BG 105728 A	28-02-2002
			BR 0007718 A	13-11-2001
			CA 2360754 A1	03-08-2000
			CN 1344161 T	10-04-2002
			CZ 20012681 A3	17-10-2001
			EE 200100388 A	16-12-2002
			EP 1148881 A1	31-10-2001
			WO 0044384 A1	03-08-2000
			HU 0201280 A2	28-08-2002
			JP 2002535370 T	22-10-2002
			NO 20013645 A	26-09-2001
			NZ 512981 A	25-10-2002
			PL 349364 A1	15-07-2002
			SK 10502001 A3	07-01-2002
			TR 200102134 T2	21-03-2003
			US 6395729 B1	28-05-2002
WO 9815552	A	16-04-1998	FR 2754262 A1	10-04-1998
			AT 218567 T	15-06-2002
			AU 721102 B2	22-06-2000
			AU 4559497 A	05-05-1998
			BG 63751 B1	29-11-2002
			BG 103301 A	31-05-2000
			BR 9711879 A	24-08-1999
			CN 1233248 A ,B	27-10-1999
			CZ 9901193 A3	14-07-1999
			DE 69713124 D1	11-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der
Internationale No
PCT/FR 03/01027

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9815552 A		DE 69713124 T2	30-01-2003
		DK 934319 T3	30-09-2002
		EE 9900155 A	15-12-1999
		EP 0934319 A1	11-08-1999
		ES 2178008 T3	16-12-2002
		WO 9815552 A1	16-04-1998
		HU 9904623 A2	28-06-2000
		JP 2001508403 T	26-06-2001
		KR 2000048992 A	25-07-2000
		NO 991624 A	07-06-1999
		NZ 334708 A	27-10-2000
		PL 332643 A1	27-09-1999
		PT 934319 T	31-10-2002
		RU 2180904 C2	27-03-2002
		SI 934319 T1	31-12-2002
		SK 45199 A3	14-02-2000
		TR 9900712 T2	21-06-1999
		TW 461889 B	01-11-2001
		US 6075021 A	13-06-2000
		ZA 9708970 A	20-04-1998